

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2024;186:V08230536

## Biologisk aldring og det humane genom

Bjarne Ørskov, Bjarne Sigurd &amp; Ingolf Nielsen

Pensionerede læger

Ugeskr Læger 2024;186:V08230536

## HOVEDBUDSKABER

- Aldringsforandringer i det humane genom/epigenom indgår i det biologiske aldersbegreb.
- Nyere genomforskning har klarlagt flere molekylærbioologiske og molekylærgenetiske mekanismer for disse forandringer.
- Samme forskning har åbnet for redigering i både DNA-koden og epigenomet samt anvendelse af senolytika.

De seneste års udforskning af det humane genom har løbende medført revision af forståelsesrammen for genomets funktioner både for evolutionen [1], identifikationen af personlig medicin [2] og udviklingen af medikamenter for sund aldring: senolytika [3]. Yderligere indgår genomets aldringsforandringer nu i begrebet »biologisk alder«, som har fundet indpas i klinisk sammenhæng [4].

Det er almen erfaring, at aldring reducerer organismens funktionskapacitet på stort set alle felter, samt at der mellem individer er betydelig forskel både i hastighed og i, hvilke funktioner der ældes. Dette er på trods af, at disse funktioner anses for udviklet på baggrund af genetisk information kodet i DNA-sekvensen og information gemt i epigenomet dannet heuristisk gennem 3,7 milliarder års evolution [5]. Samme genetiske information står bag, at en enkelt, human celle bliver til embryo, foster, barn, voksen og sluttelig ældes og dør.

Mens der er identificeret specifikke gener og signalmolekyler, som styrer udviklingen af organismen fra embryo til udvokset, er noget sådant ikke fundet for de processer, som forekommer ved aldring [6].

Dette forhold har dannet baggrund for forskellige teorier om, hvorfor vi ældes, herunder »slitage« eller »skade«, som aktuelt er den mest alment accepterede aldringsmekanisme, understøttet ved påstand om utilstrækkelige, cellulære reparationsprocesser [7].

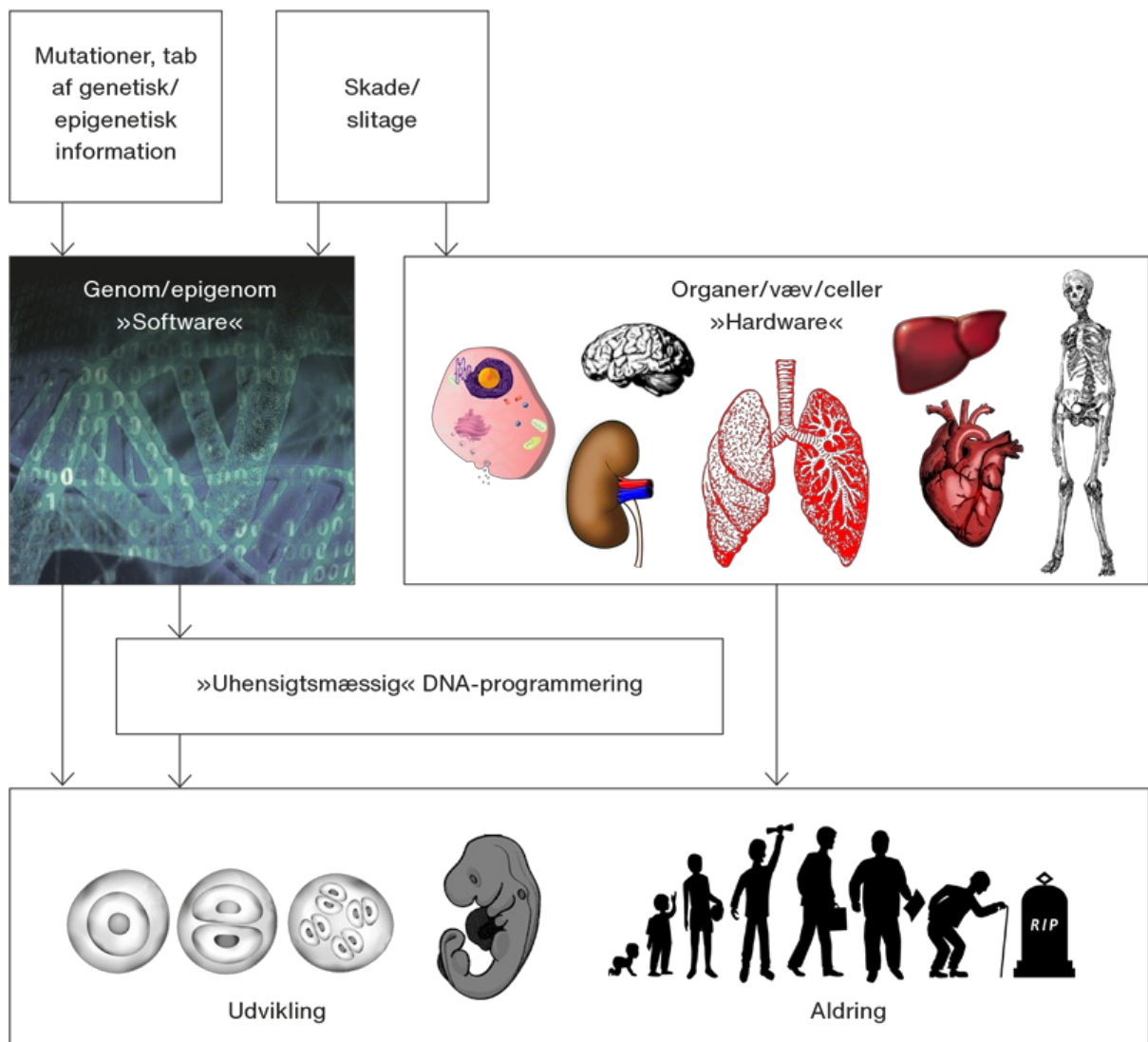
Sideløbende med denne aldringsmekanisme står teorien om, at årsagen til aldring skyldes informationsforfald som resultat af akkumulation af mutationer under cellefornyelse med tab af genetisk/epigenetisk information, som så medfører utilstrækkelige vævshomøostase og aldring [7].

Yderligere er der for nylig lanceret en teori om, at aldring kunne være betinget af den eksisterende

DNA-kodning for udvikling af organismen, som virker med negative konsekvenser for organismen efter maksimal udvikling af individet som en slags indbygget, »uhensigtsmæssig« DNA-programmering i genomet. For eksempel skal aldersrelateret neurodegeneration så forstås som en fortsættelse af de genetiske udviklingsprogrammer, der ligger til grund for det tidlige liv, og som dækker et behov i voksenalderen for at mindske hjernens plasticitet, men hvis fortsatte aktivitet efter reproduktionsalderen kan resultere i aldersrelateret dysfunktion og sluttelig forårsage en slags universel, programmeret celledød [7].

I den sammenhæng har flere genomforskere anvendt begreber fra computerverdenen, hvor man opfatter genomet som bestående af »hardware« og »software«. Her omfatter hardware alle elementer af biologiske systemer, inklusive organer, væv, cellen og dens strukturer (mitokondrier, telomerer, proteiner, DNA etc.), hvoraf de fleste antages at være påvirket ved aldring, og software omfatter DNA-koden, der er informationsbærende for, hvordan en enkelt celle bliver et voksent individ, som i sidste ende bliver i stand til at opfylde det evolutionære formål med formering (**Figur 1**) [7].

**FIGUR 1** Alternative teorier om genomets rolle i aldringsprocessen. De mest alment accepterede aldringsmekanismer er tab af genetisk/epigenetisk information i cellerne ved mutationer under celledeling i samspil med rækken af kendte, biologiske processer i aldringen, ofte betegnet »skade/slitage«, og er markeret med rød tekst og pile. Den nyeste teori er markeret med blå tekst og pile og peger på muligheden for, at aldringsmekanismen er indbygget i genomet betinget af den eksisterende DNA-kodning for udviklingen af individet opfattet som »uhensigtsmæssig« DNA-programmering, der sluttelig kan forårsage en slags universel, programmeret celledød. I den sammenhæng har man anvendt begreber fra computerverdenen, hvor man opfatter genomets DNA-kode, der er informationsbærende for cellernes udvikling til et voksent individ, som »software« og organismens øvrige elementer, biologiske systemer, organer, væv, cellen og dens strukturer som »hardware«.



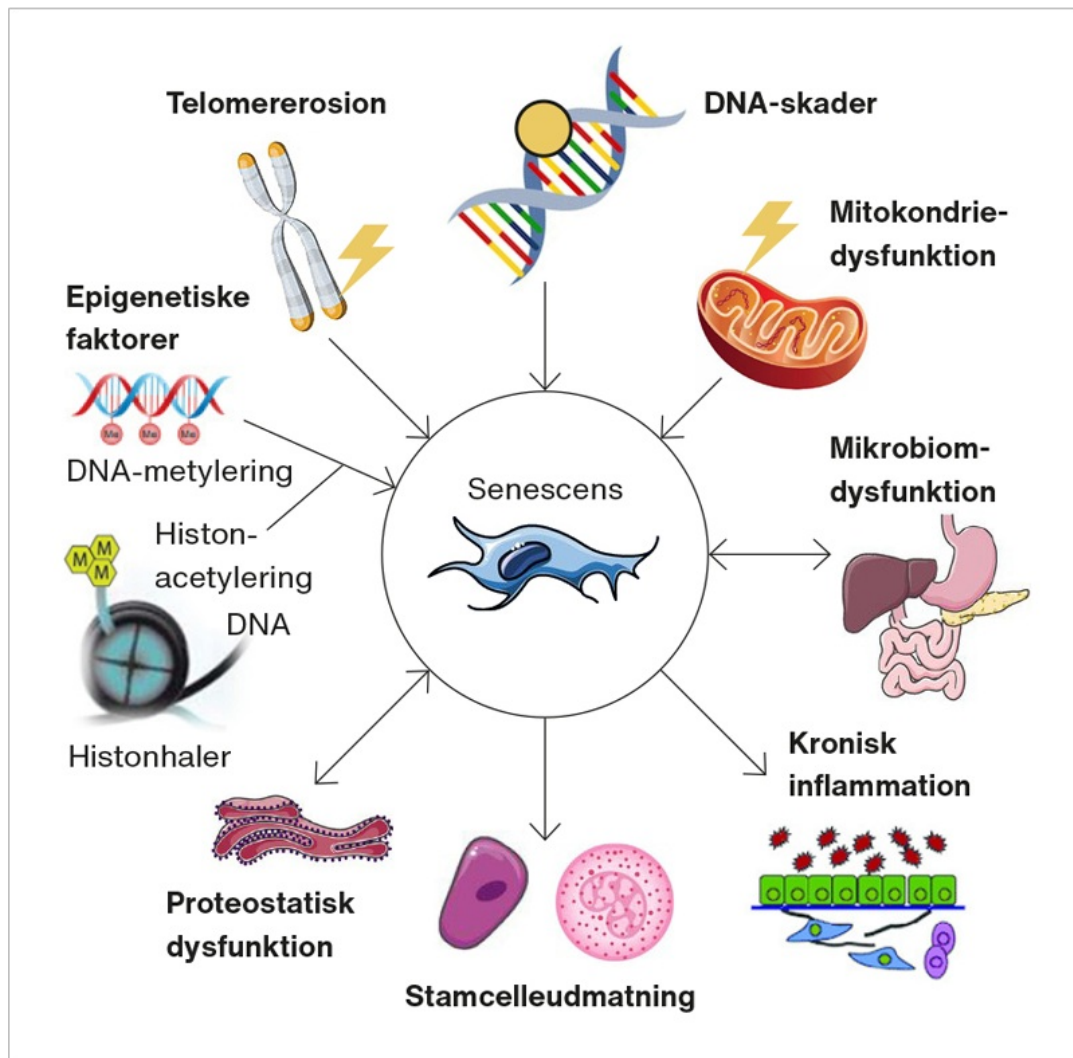
## ALDRING I MOLEKYLÆRBIOLOGISK/MOLEKYLÆRGENETISK PERSPEKTIV

Den biologiske aldring er resultatet af en række af biologiske processer, der fører til, at celler med deres DNA degenererer med tiltagende hyppige genkopieringsfejl, der truer cellens funktion med

udvikling af såkaldte senescente celler. Den normale reaktion på dette fra den ikke-senescente celle er programmeret celledød: apoptose. Denne mekanisme bliver (også) defekt med alderen, og senescente celler kan overleve som »zombieceller« med antigene egenskaber, der stimulerer det innate immunapparat til inflammation og reactive oxygen species (ROS)-produktion. ROS optræder her som epigenetisk faktor, der i sig selv kan øge genkopieringsfejl og derved hæmme apoptose med yderligere ROS-dannelse til følge – en ond cirkel [8]. Cellulær senescens kan på den måde føre til irreversibelt mitosestop, apoptoseresistens og hyppig forekomst af en proinflammatorisk og vævsdestruktiv fænotype, såkaldt senescence-associated secretory phenotype. Når disse senescente celler ophobes, forårsager de inflammation, metabolisk dysregulation, stamcelledysregulation og kroniske lidelser – klinisk beskrevet som geriatrisk syndrom [9].

Molekylærbiologisk cellealdring medfører på den måde ændringer i DNA-metylering, histonassocierede epigenetiske processer med histonacetylering, kromatinremodellering og non-coding RNA-ekspression og interagerer med det regulatorprogramnetværk, som fører til forskellige senescenscellefænotyper (**Figur 2**).

**FIGUR 2** Kendte biologiske processer i aldringen, der fører til senescens både cellulært og for hele organismen. Telomererosion, DNA-skade, mitokondriedysfunktion og epigenetiske faktorer som DNA-metylering og histonacetylering anses for at være forandringer, der styrer aldringsprocessen. Som respons på disse forandringer ses stamcelleudmatning og kronisk inflammation, der i sig selv kan forstærke senescens. Andre følgevirkninger kan være proteostatisk og mikrobiomdysfunktion, som ligeledes er koblet til senescens.



## DET EPIGENETISKE UR

Ændring i aktiviteten af DNA-methyltransferase anvendes som klinisk biomarkør for aldring, og den kan føre til både global DNA-hypometylering og genspecifik DNA-hypermetylering. DNA-metyleringen

kan måles og kaldes »det epigenetiske ur«. Udforskningen af molekylærbiologiske processer bag metyleringsstadiet har givet håb om at kunne påvirke og forhale aldringsprocessen gennem disse. Det drejer sig især om mekanismer knyttet til genominstabilitet, epigenetiske manifestationer, telomererosion, stamcelledysregulation, kompromitteret mitokondrie-, lysosom- og peroxisomfunktion og forstyrret kommunikationsnetværk, både intracellulært og inden for den samlede organisme (Figur 2) [10]. Ved aldringen akkumulerer cellerne disse forandringer og bliver stressede til et punkt, hvor de enten udvikler senescens eller udvikler sig til cancerceller.

Det epigenetiske ur og de senere udgaver (bl.a. DNAm PhenoAge eller Levine age, DNAm GrimAge) er vurderet i store, epidemiologiske datamængder og er p.t. fundet at være det bedste/mest brugte værktøj til at estimere biologisk aldring. Det epigenetiske ur kan ikke alene estimere formodet levetid, debut af hjertesygdom og forekomst af cancer, men er også relateret til livstilsfaktorer som fysisk og mental fitness, tobak, alkohol, overvægt, stress, social klasse m.m. [11, 12].

Da der her er fundet et anvendeligt måleredskab for biologisk aldring, og da DNA-metylering har vist sig at være en reversibel proces, ligger det lige for at ville foretage DNA-remetylering som »aldersforebyggende« behandling/intervention. Hermed skulle det være muligt at »stille det epigenetiske ur tilbage«, i forlængelse heraf bremse aldring/senescens og dermed forekomst af aldersbetingede lidelser/sygdomme og i sidste ende forlænge levetiden [13].

## MAMMALIAN TARGET OF RAPAMYCIN

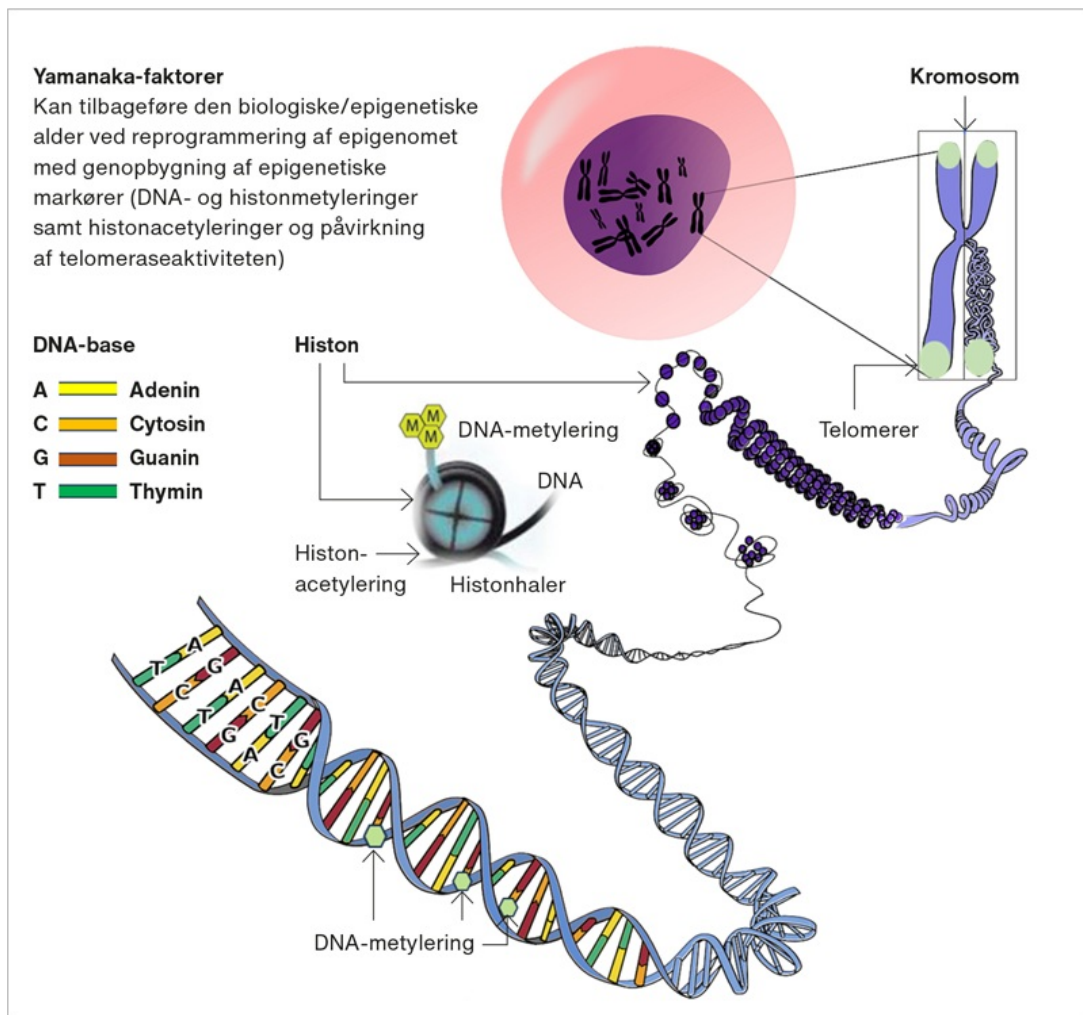
Mammalian target of rapamycin (mTOR) er et kinaseprotein, der kodes hos mennesker af MTOR-genet. Dets aktivitet bestemmer, hvor hurtigt celler ældes: jo større aktivitet i proteinet, jo hurtigere aldring. Hæmmes mTOR-aktiviteten i forsøgsdyr, hæmmes aldringsprocessen ved samme mekanisme, som ses ved reduceret kalorieindtag. Rapamycin i lav dosis har i et fase 2-studie vist positiv effekt på immunfunktionen og har reduceret infektioner hos ældre individer gennem en opregulering af antiviral genekspression med et forbedret respons på influenzavaccination [14, 15].

## YAMANAKA-FAKTORER

Yamanaka-faktorer er såkaldte transkriptionsfaktorer, hvis funktion er at aktivere en vifte af gener, der kan omdanne modne celler til stamcellelignende celler kaldet inducerede, pluripotente stamceller. Disse faktorer består af fire proteiner – Oct4, Sox2, Klf4 og c-Myc – som kan omprogrammere en celle tilbage til en »yngre« tilstand [13].

Når en celle ældes, ses ændringer i epigenomet, der styrer, hvilke gener der er aktive eller inaktive i cellen, og som kan føre til en gradvis nedbrydning af cellens funktion og død. Her kan Yamanaka-faktorerne tilbageføre epigenetisk »alder« i modne celler ved at reaktivere gener, der er slukket i modne celler, og dermed reducere eller forsinke nogle af de aldersrelaterede forandringer i cellerne, der i sig selv bidrager til aldring og sygdom (Figur 3) [16].

**FIGUR 3** Transkription (foryngelse) med Yamanaka-faktorerne af somatisk celle. Schematisk tegning af DNA med de to DNA-strengs viklet om hinanden i dobbelthelixstrukturen omkring histonerne og organiseret i de 23 kromosompar i cellekernen. Den genetiske information er indeholdt i rækkefølgen af de fire DNA-baser (A, C, G og T), som indgår i det humane genom med 20.000-25.000 identificerede, specifikke sekvenser, der udgør generne, som styrer udvikling, vækst, funktion og arvelighed af organismen. Disse genes funktion modificeres af epigenomet, der er forskellige, kemiske modifikationer af DNA og histonerne. Ved aldring ses ændringer i DNA- og histonmetylering, histonacetylering og telomeraseaktivitet, og »behandling« med Yamanaka-faktorer har ført til reduktion af disse aldersrelaterede forandringer i cellerne og til en foryngelse af cellen og dens funktioner. For eksempel består telomererne af gentagne DNA-sekvenser og proteiner placeret i kromosomernes ender. De har betydning for kromosomernes stabilitet i cellen og forkortes en smule efter hver celledeling, såkaldt telomerosion. Erosionen kan medføre kromosomskade med udvikling af senescente celler (se Figur 2), og Yamanaka-faktorerne genopbygger telomererne gennem at stimulere telomeraseaktiviteten i cellen.



## LEVETIDSFORLÆNGELSE

Fremskridt i viden inden for genetik og molekylærbiologi har intensiveret jagten på ungdomskilden [3]. Livsstil – herunder kost, motion, søvn, kalorierestriktion samt uddannelse og miljøfaktorer som

tobak, alkohol og luftkvalitet – har vist målbar indflydelse på overlevelsen [17]. Desuden forskes der i forskellige medikamenters potentiale som senofarmaka, og især metformin har været i fokus, da dette medikament i behandlingen af aldringsassocierede sygdomme i nogle få studier har haft effekt på overlevelsen, hvorimod der i andre studier har været mindre positive resultater [18].

Hvorvidt det er muligt at påvirke aldringsprocessen i sin kerne, eller en kombination af tilgange er nødvendig, er fortsat uafklaret [19].

## DISKUSSION

At beskrive »den biologiske software« som konkret ækvivalent med computersoftware er yderst forenklet. Et »softwareprogram« kodet i DNA'et har meget større, algoritmisk kompleksitet end noget computerprogram. En anden, væsentlig forskel er, at det cellegenetiske softwareprogram bygger sin egen hardware og konkret koder det humane genom for alle biologiske instruktioner og funktioner lige fra den grundlæggende biokemi af livet til ledningerne i den menneskelige hjerne, og hvordan immunsystemet bekæmper patogener.

Hypotesen om, at aldrig kunne skyldes iboende funktioner i DNA-koden, hviler på forskellige observationer inden for nært beslægtede arter, og især hvorfor nogle arter ældes meget hurtigere end andre som for eksempel mus, der »ældes« 20-30 gange hurtigere end mennesker på trods af en lignende basal biokemi og biologi [7]. Hos pattedyr er der en stærk sammenhæng mellem alder ved seksuel modenhed og den resterende levetid, uanset stofskifte eller kropsstørrelse. Hvis man kender tiden, det tager dyret at nå reproduktiv alder, er dets samlede levealder forudsigelig, og denne sammenhæng vil kunne forklares, hvis aldringstempoet er mekanistisk knyttet til udviklingshastigheden [20]. Kort sagt antages det, at en mus udvikler sig og ældes 20-30 gange hurtigere end *Homo sapiens*, fordi dens udviklingssoftwareprogram kører 20-30 gange hurtigere end *H. sapiens*'.

Udtrykt på en anden måde stammer begge species fra en enkelt celle, der skal nulstille sin DNA-kode/epigenom til start af »livets program«. Genom-wide kromatinreorganisering og epigenetisk reorganisering forekommer rent faktisk efter fertilisering i zygoten og under tidlig embryogenese for at muliggøre toti- eller pluripotens [7, 21]. Disse epigenetiske forandringer forekommer i den tidlige celleudvikling. For eksempel »annulleres« og reableres de fleste C-G-metyleringer – opfattet som en »nulstilling« af DNA-koden – og det er også vist, at det epigenetiske ur her »tilbagestilles« [22]. Efter DNA-kodens genstart forløber udviklingen gennem de forskellige stadier af de forskellige vævs- og celletyper, og samtidig foregår epigenetiske modifikationer ikke tilfældigt eller stokastisk, men primært via bestemt kodede DNA-sekvenser. Uret »tikker« i cellerne allerede gennem den embryonale proces. Også dette er foreneligt med, at aldringsprocessen er linket til udviklingsprocessen [22].

Præcis hvordan DNA-koden nulstilles ved reproduktion, samt hvordan somatisk, nuklear overførsel eller induceret pluripotens foregår, er endnu ikke klarlagt, men fælles er, at de alle involverer en »nulstilling« af epigenetisk information samt »downstream«, transkriptionel regulering af genekspression og proteinmodifikationer [23]. Det er for eksempel vist, at ekspresion af tre af de fire Yamanaka-faktorer nulstiller epigenetisk information og genopretter/forbedrer syn hos gamle mus,



hvilket er tolket som bevis for, at »ung«, epigenetisk information er bevaret i celler [23]. En alternativ forklaring kunne være, at omprogrammering inducerer en slags »fabriksnulstilling«, hvor epigenomet modificeres til et »yngre« stadium styret af &&DNA-koden og transformerer celler til et »yngre«, epigenetisk stade [7].

Den programmatiske teori åbner for muligheder for at »behandle« aldring, om ikke som en sygdom, men så for at forebygge mange af de uheldige processer, som skyldes en uhensigtsmæssig DNA-kode. Ligeledes er redigering i epigenomet en mulighed i terapeutisk medicin, fordi redigeringen kan bibeholdes ved mitose, hvor flere velkendte lægemidler, for eksempel metformin og rapamycin, kan tilbagestille det epigenetiske ur med en forventet positiv effekt på aldersrelaterede sygdomme [14, 15, 24].

**Korrespondance** *Bjarne Sigurd*. E-mail: [sigurd@dadlnet.dk](mailto:sigurd@dadlnet.dk)

**Antaget** 31. oktober 2023

**Publiceret på ugeskriftet.dk** 1. januar 2024

**Interessekonflikter** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

**Referencer** findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

**Artikelreference** Ugeskr Læger 2024;186:V08230536

**DOI:** <https://doi.org/10.61409/V08230536>

**Open Access** under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

## SUMMARY

### Biological ageing and the human genome

Bjarne Ørskov, Bjarne Sigurd & Ingolf Nielsen

Ugeskr Læger 2024;186:V08230536

Age is a crucial prognostic factor across clinical specialities with significant implications for medical practice. Increasingly, “biological age” is being used as a more relevant age marker in a clinical context and is heavily integrated into the medical use of AI. This review describes the current knowledge about molecular biological and genetic aging-related changes associated with the genome and epigenome, used for biological age determination. It explores the potential causes of these changes and provides an update on treatment status and “rejuvenation” of these genome-related factors.

## REFERENCER

1. Nielsen I, Sigurd B, Ørskov B. Evolutionen af Homo sapiens – tilfældighed eller nødvendighed. Ugeskr Læger 2016;178:1372-3.
2. Nielsen I, Sigurd B, Ørskov B. Personlig medicin nødvendiggør paradigmeskifte i evidensbegrebet. Ugeskr Læger 2019;181:V07180480.
3. Nielsen I, Sandøe P, Sigurd B, Ørskov B. Medicinsk bekæmpelse af alderdom - et samfundsanliggende. Ugeskr Læger 2020;182:1798-9.

4. Baun LGR. Hvad er din biologiske alder? Nyt redskab skal give patienter mere skræddersyet behandling. [www.dr.dk/nyheder/regionale/hovedstadsomraadet/hvad-er-din-biologiske-alder-nyt-redskab-skal-give-patienter](http://www.dr.dk/nyheder/regionale/hovedstadsomraadet/hvad-er-din-biologiske-alder-nyt-redskab-skal-give-patienter) (okt 2003).
5. Nutman AP, Bennett VC, Friend CRL et al. Rapid emergence of life shown by discovery of 3,700-million-year-old microbial structures. *Nature*. 2016;537(7621):535–538. doi: 10.1038/nature19355.
6. Larocca D, Lee J, West MD et al. No time to age: uncoupling aging from chronological time. *Genes (Basel)*. 2021;12(5):611. doi: 10.3390/genes12050611.
7. de Magalhães JP. Ageing as a software design flaw. *Genome Biol*. 2023;24(1):51. doi: 10.1186/s13059-023-02888-y.
8. Guillaumet-Adkins A, Yañez Y, Peris-Diaz MD et al. Epigenetics and oxidative stress in aging. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:9175806. doi: 10.1155/2017/9175806.
9. Kirkland JL, Tchkonja T. Cellular senescence: a translational perspective. *EBioMedicine*. 2017;21:21-28. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.04.013.
10. Wang K, Liu H, Hu Q et al. Epigenetic regulation of aging: implications for interventions of aging and diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):374. doi: 10.1038/s41392-022-01211-8.
11. Ryan CP. “Epigenetic clocks”: theory and applications in human biology. *Am J Hum Biol*. 2020;33(3):e23488. doi: 10.1002/ajhb.23488.
12. Sayed N, Huang Y, Nguyen K et al. An inflammatory aging clock (iAge) based on deep learning tracks multimorbidity, immunosenescence, frailty and cardiovascular aging. *Nat Aging*. 2021;1:598-615. doi: 10.1038/s43587-021-00082-y.
13. Simpson DJ, Olova NN, Chandra T. Cellular reprogramming and epigenetic rejuvenation. *Clin Epigenetics*. 2021;13(1):170. doi: 10.1186/s13148-021-01158-7.
14. Mannick JB, Giudice DG, Lattanzi M et al. mTOR inhibition improves immune function in the elderly. *Sci Transl Med*. 2014;6(268):268ra179. doi: 10.1126/scitranslmed.3009892.
15. Walters HE, Cox LS. mTORC inhibitors as broad-spectrum therapeutics for age-related diseases. *Int J Mol Sci*. 2018;19(8):2325. doi: 10.3390/ijms19082325.
16. Fu H, Tian CL, Ye X et al. Dynamics of telomere rejuvenation during chemical induction to pluripotent stem cells. *Stem Cell Reports*. 2018;11(1):70-87.
17. World Health Organization. World report on ageing and health. World Health Organization, 2015:61-75.
18. Kulkarni AS, Aleksic S, Berger DM et al. Geroscience-guided repurposing of FDA-approved drugs to target aging: a proposed process and prioritization. *Aging Cell*. 2022;21(4):13596. doi: 10.1111/ace1.13596.
19. Schmauck-Medina T, Molière A, Lautrup S et al. New hallmarks of ageing: a 2022 Copenhagen ageing meeting summary. *Aging (Albany NY)*. 2022;14(16):6829-6839. doi: 10.18632/aging.204248.
20. de Magalhães JP, Costa J, Church GMC. An analysis of the relationship between metabolism, developmental schedules, and longevity using phylogenetic independent contrasts. *J Gerontol A Biol Sci Med*. 2007;62(2):149-60.
21. Ladstätter S, Tachibana T. Genomic insights into chromatin reprogramming to totipotency in embryos. *J Cell Biol*. 2019;218(1):70-82. doi: 10.1083/jcb.201807044.
22. Kerepesi C, Zhang B, Lee SG et al. Epigenetic clocks reveal a rejuvenation event during embryogenesis followed by aging. *Sci Adv*. 2021;7(26):eabg6082.
23. Lu Y, Brommer B, Tian X et al. Reprogramming to recover youthful epigenetic information and restore vision. *Nature*. 2020;588(7836):124-129. doi: 10.1038/s41586-020-2975-4.
24. Glossmann HH, Lutz OMD. Metformin and aging: a review. *Gerontology*. 2019;65(6):581-590.